

Vrozený zarděnkový syndrom – kazuistika

Tkadlecová Hana¹, Šviráková Dana¹, Macko Jozef², Bartoníková Nataša², Beneš Čestmír³, Zelená Hana⁴, Pomiklová Markéta⁴, Vidličková Ivana⁴, Kováčiková Žaneta⁴

¹Krajská hygienická stanice Zlínského kraje se sídlem ve Zlíně (KHS)

²Krajská nemocnice T. Bati Zlín (KNTB)

³Státní zdravotní ústav, Praha (SZÚ)

⁴Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě (ZÚ)

SOUHRN

Cílem práce je nejen popsat v současné době v České republice vzácný případ vrozeného zarděnkového syndromu, ale zároveň zdůraznit význam očkování proti zarděnkám. Zarděnky samy o sobě probíhají většinou v dětském věku u vnímavých jedinců jako nezávažné exantémové onemocnění. Souvislosti s potraty a závažnými postiženími novorozenců v návaznosti na proběhlé epidemie zarděnek si lékaři všimli ve 40. letech 20. století. Od té doby se datovala snaha o vývoj vakcíny, jejímž hlavním úkolem je snížení výskytu vrozeného zarděnkového syndromu u dětí.

Klíčová slova: zarděnky – vrozený zarděnkový syndrom – význam očkování ve fázi eliminace

SUMMARY

Tkadlecová Hana, Šviráková Dana, Macko Jozef, Bartoníková Nataša, Beneš Čestmír, Zelená Hana, Pomiklová Markéta, Vidličková Ivana, Kováčiková Žaneta: Congenital Rubella Syndrome – Case Report

The goal of this case report is not only to describe a case of congenital rubella syndrome that is currently rarely seen in the Czech Republic but also to emphasize the importance of vaccination against rubella. Rubella usually occurs in susceptible children as a mild illness with rash. Its association with abortions and severe congenital disabilities was noticed in the 1940s. Since that time, efforts have been made to develop a vaccine against rubella to prevent congenital rubella syndrome.

Key words: rubella – congenital rubella syndrome – importance of vaccination in the phase of elimination

ÚVOD

Historicky byly zarděnky směřovány se spalničkami. Samostatný statut jim byl přiznán až v roce 1881 na kongresu v Londýně. Pro většinou lehký průběh bez komplikací jim nebyl přikládán téměř žádný význam. Až na základě pozorování nezvykle vysokého počtu zákalu čoček u kojenců po epidemii zarděnek v roce 1940 v Austrálii se zarděnky začaly dostávat do centra zájmu teratologů. Toto zjištění učinil australský oční lékař Norman McAlister Gregg. V 60. letech 20. století proběhly další epidemie zarděnek v Evropě a ve Spojených státech, při nichž byl pozorován zvýšený výskyt potratů a porodů dětí s vrozenými vadami [1].

Etiologie a klinický obraz vrozeného zarděnkového syndromu

Zarděnky a vrozený zarděnkový syndrom vyvolává obalený RNA virus z čeledi *Togaviridae*, rod

Rubivirus, který je choulostivý, citlivý na zevní vlivy. K průkazu viru zarděnek na tkáňových kulturách se používá kombinace cytopatického efektu a interference, kdy množení viru zarděnek zabrání cytopatickému efektu způsobenému jiným virem (např. enteroviry) [3].

Kongenitální infekce vede k částečné imunologické toleranci a infekce se stane perzistentní. Perzistentní infekce buněk v kritickém období organogeneze poruší diferenciaci orgánů, důsledkem jsou vrozené vývojové vady. Virus je několik týdnů až měsíců (až 1 rok) po narození vylučován nosohltanem a močí. Dítě se rodí s mateřskými protilátkami třídy IgG a tvoří velké množství vlastních protilátek IgM.

Vysokoavidní protilátky u novorozence pocházejí od matky. Vysoká avidita protilátek u matky i dítěte odpovídá primoinfekci proběhlé v době delší než 4 měsíce před odběrem. Avidita protilátek vyjadřuje pevnost vazby mezi antigenem

a protilátkou. Na začátku imunitní odpovědi – první 3 až 4 měsíce po primoinfekci či očkování – jsou nejprve produkovány protilátky s nízkou aviditou, s vyvráváním imunitní odpovědi se avidita protilátek postupně zvyšuje. Při reinfekci jsou produkovány ihned protilátky s vysokou aviditou. Nízkou aviditou se rozumí hodnoty pod 20–50 %, v závislosti na použité vyšetřovací soupravě.

Soubor všech příznaků, které lze sledovat u vrozeného zarděnkového syndromu, je velmi široký a jejich exprese záleží na stáří plodu v době infekce matky [2].

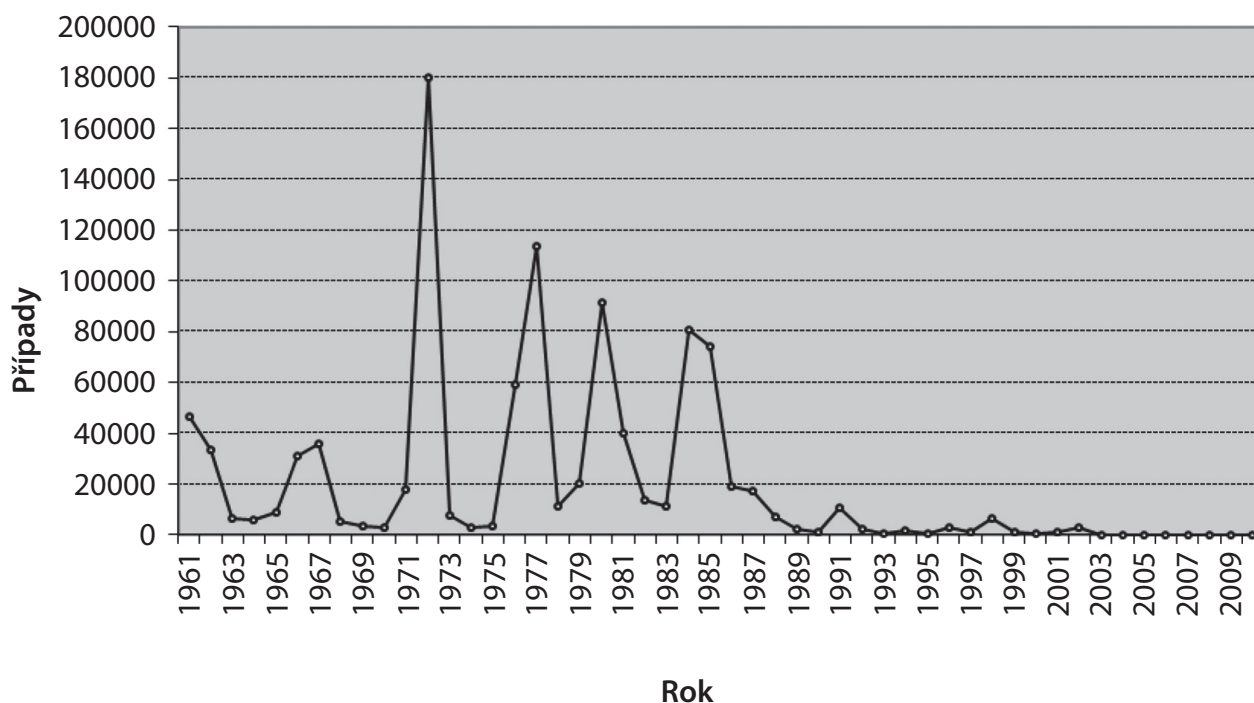
Epidemiologie zarděnek a vrozeného zarděnkového syndromu

Epidemie zarděnek se před zavedením pravidelného očkování opakovaly ve 3–7letých cyklech, což dokládá i obrázek 1. Jedná se o respirační nákazu, přenos se tedy děje vzdušnou cestou, vstupní branou je sliznice nosohltanu. Inkubační doba je 16–18 dnů. Nakažený vylučuje virus týden před erupcí vyrážky a minimálně týden po její erupci. Dítě s vrozenými zarděnkami může virus vylučovat močí a sekrety horních cest dýchacích několik měsíců až rok po narození. Imunita je po prodělaném onemocnění doživotní. Přetrvávání protilátek po očkování se uvádí více než 12 let [1]. Až 50 % infekcí probíhá asymptomaticky.

KAZUISTIKA

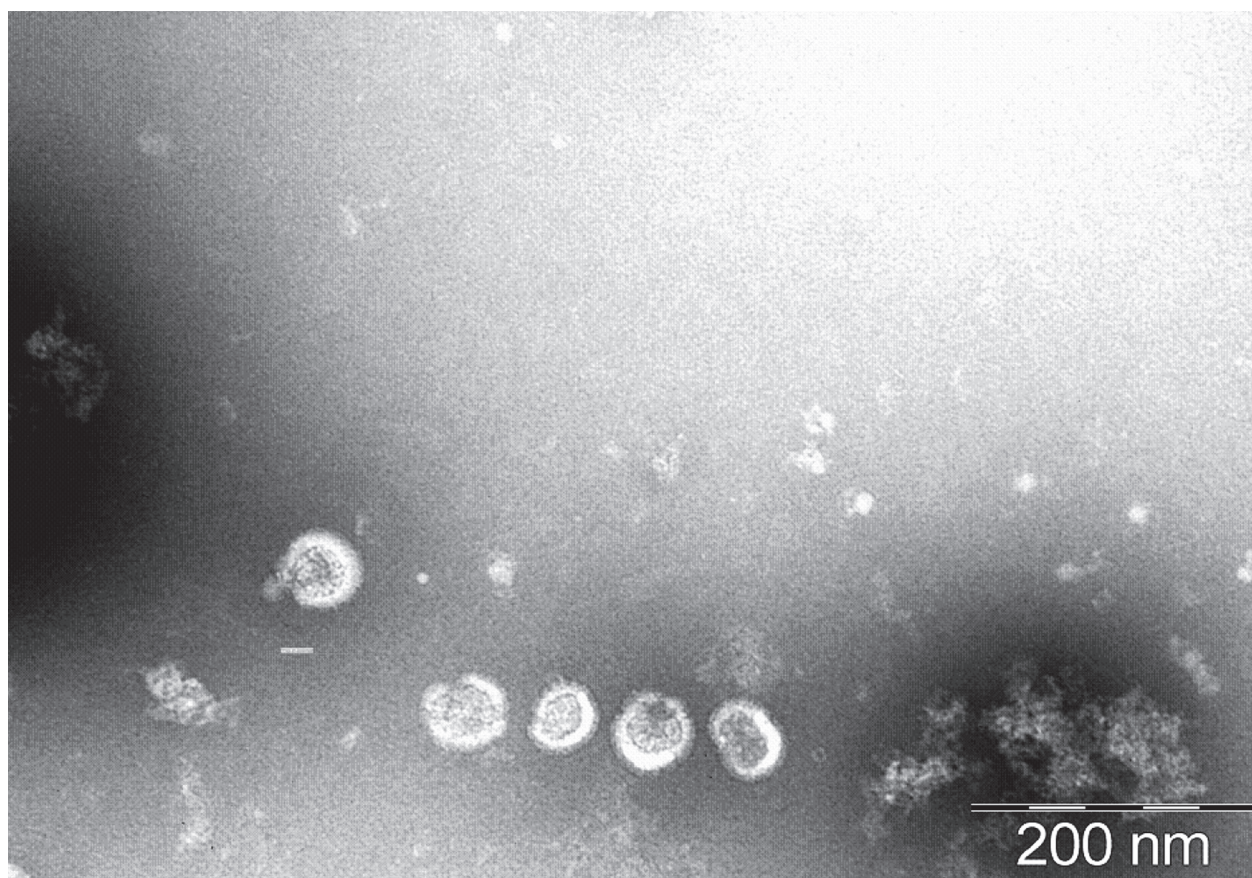
Dne 18. 10. 2011 byl císařským řezem pro hypotrofii neodpovídající gestačnímu věku vybaven chlapec vietnamské národnosti ve stáří 33. týden gravidity s porodní hmotností 800 gramů (porodnice KNTB Zlín). V klinickém obraze a provedenými vyšetřeními byly u chlapce zjištěny následující symptomy a poruchy: prematurita (34+0), těžká hypotrofie, ikterus do 24 hodin po narození, kongenitální zarděnkový syndrom (suspektní keratopatie, sklivcový prostor s ojedinělými drobnými zákalky, vyšetření sluchu otoakustickými emisemi bylo opakovaně neúspěšné, respektive emise ani na jednom uchu se nepodařilo vybit, echokardiograficky ductus arteriosus persistens – DAP hemodynamicky středně významný, intracerebrální kalcifikace, metodou FISH zjištěn karyotypický vzorec 47 XYY, metodou EHIDA zvětšená játra v obou lalocích bez zobrazení žlučových cest a žlučníku – suspektní hypoplazie či atrézie žlučových cest.

Dne 9. 1. 2012 byl chlapec propuštěn do ambulantní péče, když se před tím 2krát nepovedlo uskutečnit vyšetření žlučových cest (ve FN Motol) metodou ERCP pro krvácivé projevy. Hmotnost při propuštění byla 1800 g. Dne 29. 3. 2012 byl chlapec přijat se selháváním základních životních funkcí na dětskou JIP KNTB Zlín a po stabilizaci stavu přeložen na ARO FN Brno-Černá Pole, kde



Obr. 1. Vývoj počtu hlášených onemocnění zarděnkami v České republice v letech 1961–2010
Zdroj: data SZÚ Praha

Fig. 1. Trend in the reported cases of rubella in the Czech Republic in 1961–2010



Obr. 2. Virus zarděnek v ELMi obraze (autor Mgr. Markéta Pomiklová, ZÚ Ostrava)

Fig. 2. Rubella virus in ELMi (author Mgr. Markéta Pomiklová, ZÚ Ostrava)

2. 4. 2012 umírá. Z pitevní zprávy bylo bezprostřední příčinou úmrtí subakutní selhání jater při základní diagnóze Greggův syndrom (hepatomegalie, těžká cholestatická hepatitida při průchodných extrahepatálních žlučovodech, submasivní nekróza jater, ascites).

Laboratorní diagnostika

Pro hypotrofii byly provedeny náběry TORCH (toxoplazmóza, rubeola, cytomegalovirus, herpesviry). V laboratoři oddělení lékařské mikrobiologie KNTB Zlín byla u dítěte zjištěna pozitivita IgM i IgG protilátek proti viru rubeoly, u matky zjištěny pozitivní IgG a negativní IgM prl. Tyto výsledky byly poté potvrzeny laboratoří ZÚ Ostrava: IgM (IP 4,32) a IgG (IP 2,56). Hodnoty indexu pozitivity (IP) v IgG i IgM nad 1,1 jsou považovány za pozitivní. Avidita IgG protilátek byla vysoká (64%). U matky byly pozitivní protilátky proti viru zarděnek ve třídě IgG (IP 5,99) s vysokou aviditou (88%), protilátky IgM byly negativní. Vzoroky krve byly zaslány ke confirmaci do Národní referenční laboratoře pro zarděnky v SZÚ Praha, kde byly tyto výsledky potvrzeny, jediným rozdílem byla hraniční hodnota IgM u matky.

Dále byl proveden izolační pokus na průkaz viru zarděnek z moči novorozence a z výtěru

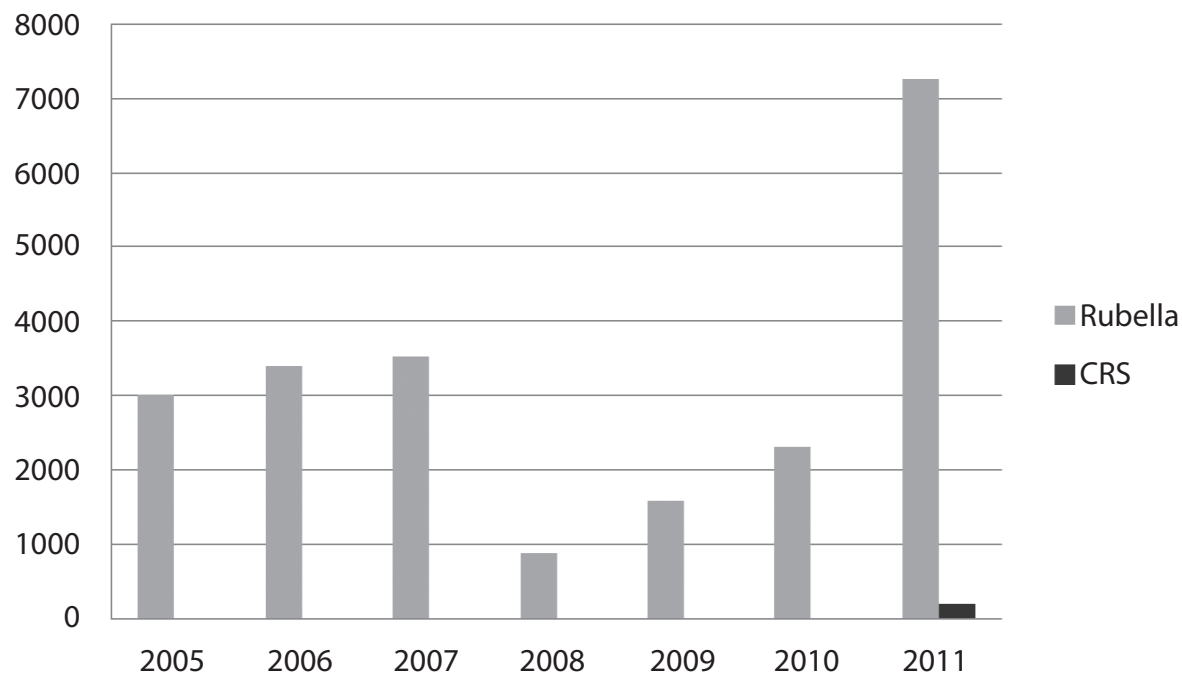
ze spojivkového vaku (virologické oddělení ZÚ Ostrava). Z moči byl izolační pokus pozitivní na buněčné linii CV-1, kde byl patrný cytopatický efekt. Pomocí elektronové mikroskopie metodou negativního barvení (molybdenan amonný) byla v tkáňové kultuře potvrzena přítomnost virových částic z čeledi *Togaviridae*, které odpovídají viru zarděnek (obr. 2).

Epidemiologická anamnéza

Matka dítěte s nastávajícím manželem pobývali v období od ledna do dubna 2011 ve Vietnamu, kde byla uspořádána jejich svatba. Zde žena otěhotněla a také se infikovala virem rubeoly. Nákaza byla pravděpodobně asymptomatická, protože si není vědoma žádné vyrážky. Pro recentně proběhlou zarděnkovou infekci matky svědčí i hraniční IgM protilátky, které mohou být detekovatelné ještě půl roku po infekci. Výskyt rubeoly ve Vietnamu dokládá obrázek 3.

Opatření při výskytu vrozeného zarděnkového syndromu (KZS)

Dítě s KZS může virus vylučovat měsíce po narození sekrety horních cest dýchacích a močí, proto bylo izolováno na samostatném boxu, důsledně dodržována bariérová ošetrovací technika (jednorá-



Obr. 3. Výskyt rubeoly ve Vietnamu v letech 2005–2011 [5]

Fig. 3. Trend of reported cases of rubella in Vietnam in 2005–2011 [5]
CRS – Congenital Rubella Syndrome

zový plášť, rouška, dezinfekce rukou před vstupem a po vstupu do inkubátoru). Předpokládali jsme současně, že ostatní novorozenci jsou chráněni pasivně přenesenými protilátkami od matky (o čemž svědčí i vyšetřování všech hypotrofičických novorozenců, u všech doposud pozitivní IgG prl RUB).

U personálu do 40 let věku byl ověřen statut očkování, u starších prodělání onemocnění ve zdravotnické dokumentaci (případně vyšetření IgG prl). U gravidních osob personálu byl vyšetřen stav imunity.

Celkem bylo v této souvislosti sledováno 52 osob. Data o absolvovaném očkování mělo 36 osob. IgG protilátky byly vyšetřeny u 31 osob. Všechny vyšetřené osoby měly IgG protilátky proti rubeole pozitivní, přičemž průměrná doba od očkování činila 21 let (v literatuře se uvádí, že protilátky po očkování přetrvávají minimálně 12 let). Záznam o prodělaném onemocnění byl v dokumentaci nalezen u 5 osob.

Všechny osoby ve společné domácnosti matky a nemocného dítěte byly vyšetřeny (Vietnamci) – všichni měli IgG protilátky pozitivní a IgM protilátky negativní.

Cestou SZÚ Praha byl případ KZS (kongenitální zarděnkový syndrom) hlášen do WHO (Congenital rubella syndrome case investigation form) [6].

Specifická ochrana – očkování

První atenuované vakcíny se začaly používat v letech 1969–1970, nejdřív samostatně, pak v kombinaci s očkovací látkou proti spalničkám

a později i příušnicím. V současné době se používá vakcína vyrobená z atenuovaného kmene RA27/3 (izolovaný v roce 1965).

V ČR proběhla první očkovací kampaň u 12letých dívek v roce 1982, od roku 1986 bylo zahájeno očkování dětí v 15. měsíci života kombinovanou vakcínou ve dvoudávkovém schématu.

Ve Vietnamu se plošně proti zarděnkám neočkuje [4].

V roce 1996 se celosvětově plošně očkovalo 12 % z kohorty narozených, v roce 2010 to bylo 42 % (zdroj http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/Rubella_map_age.jpg) [4].

DISKUSE

Díky plošnému očkování se v dnešní době kongenitální zarděnkový syndrom v rozvinutých zemích téměř nevyskytuje a lékaři s ním nemají mnoho zkušeností. Vzhledem k narůstající imigraci cizinců ze zemí, kde vakcinace není zavedena, je však nutno s možností jeho výskytu počítat.

Podle našeho názoru, je zbytečně vyšetřovat stav imunity u osob s dokladem o očkování. Odůvodnitelné je to u těhotných žen v kontaktu s rubeolou. V případě vyšetření protilátek proti zarděnkám u gravidních je velmi důležité testování avidity protilátek IgG a zejména správná interpretace výsledků. Je-li avidita IgG na počátku gravidity vysoká, nemůže se jednat o akutní infekci, a to ani v případě pozitivivity IgM. IgM se

mohou objevit např. při reinfekci vakcinálním kmenem zarděnek (vylučují jej děti očkované MMR), pozitivita IgM může přetrvávat i po dobu několika měsíců, pro těhotnou to ovšem nepředstavuje žádné riziko. Nesprávná interpretace výsledků sérologie zarděnek může vést ke zbytečným alibistickým doporučením k potratům.

Nejrizikovější z pohledu přenosu infekce na plod jsou cizinky ze zemí, kde není, nebo v nedávné minulosti nebylo zavedeno očkování proti zarděnkám v pravidelném očkování, a kde probíhá epidemie zarděnek. Mělo by se tedy uvažovat o doočkování těchto žen, popř. i dalších členů společné domácnosti, ještě před otěhotněním. Toto očkování lze nabízet v ordinaci praktického lékaře, u gynekologa v rámci preventivních prohlídek nebo ve specializovaných centrech očkování. O očkování lze uvažovat také u vnímavých žen ve fertilním věku při cestách do rizikových oblastí.

ZÁVĚR

Všechny sledované osoby byly buď očkované, nebo měly záznam o prodělání onemocnění, nebo měly pozitivní IgG protilátky (některé se záznamem o očkování měly i pozitivní IgG proti rubeole).

Očkování má smysl, o čemž svědčí nulový výskyt KZS v předchozích letech v ČR a v zemích, kde se dlouhodobě očkuje a proočkovanost dosahuje 95 % v porovnání se zeměmi, kde se neočkuje.

Očkování je účinné, což dokládají nálezy pozitivních IgG protilátek desítky let po očkování a vývoj incidence zarděnek v ČR (4–31 případů ročně za posledních 9 let).

Lze předpokládat podhlášenost KZS (v některých zemích se nehlásí), při mírnějších pozdních

projevech je těžké dát do souvislosti postižení a intrauterinní infekci plodu.

LITERATURA

1. **Beran, J., Havlík, J., Vonka, V.** *Očkování – minulost, přítomnost, budoucnost*. 1. vyd., Praha: Galén, 2005, s. 59–62, ISBN 80-7262-361-3.
2. **Lazovskis, I.** *Přehled klinických symptomů a syndromů*. 2. vyd. Praha: Avicenum, zdravotnické nakladatelství, 1990, s. 228, ISBN 80-201-0043-1.
3. **Votava M. et al.** *Lékařská mikrobiologie speciální*. 1. vyd., Brno: Neptun, 2003, s. 289, ISBN 80-902896-6-5.
4. http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/rubella/en/index.html
http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/global-summary/countryprofileresult.cfm?C=vnm
5. http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/global-summary/timeseries/tsincidencecrs.htm
6. *Surveillance Guidelines for Measles, Rubella and Congenital Rubella syndrome in the WHO European Region*. Annex 3, http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0018/79020/E93035.pdf

Poděkování: Zdravotnímu ústavu v Ostravě za vykultivování viru zarděnek, Státnímu zdravotnímu ústavu v Praze, MVDr. Renatě Skaličkové za bdělost a ostražitost.

Práce je publikována současně v časopisech *Očkování a cestovní medicína* a *Epidemiologie, Mikrobiologie, Imunologie* se souhlasem první autorky a vedoucích redaktorů obou časopisů.

Do redakce došlo dne 1. 8. 2012.

Kontaktní adresa:

MUDr. Hana Tkadlecová
Krajská hygienická stanice Zlínského kraje
se sídlem ve Zlíně (KHS)
Havlíčkovo nábřeží 600
760 01 Zlín
e-mail: hana.tkadlecova@khszlin.cz

Česká psychoterapeutická společnost ČLS JEP

pořádá vědeckou schůzi na téma

CO A JAK BUDEME LÉČIT V PŘÍŠTÍCH 20 LETECH

Datum: Pátek 18. ledna 2013 od 10 do 14 hod.

Místo konání: Lékařský dům, Sokolská 490/31, Praha 2

Garant:

MUDr. Jiří Berka

MUDr. Ondřej Pěč, ESET, Vejvanovského 1610, Praha 4

Program:

10.00–11.45 hod.

Poněšický J.: Budoucnost : Strukturální poruchy osobnosti
Chvála V., Trapková L.: Oběti příliš liberální výchovy
v rodinné terapii psychosomatických poruch
Kocourek J.: Jeden z možných pohledů psychoanalýza
Čepická, B.: K čemu je dobrá transakční analýza?

Gjuričová Š.: Proměny rodin a možnosti rodinné terapie
11.45–12.15 přestávka
12.15–14 hod.
Panelová diskuse za účasti přednášejících a eventuálně
dalších přihlášených

Prosíme o potvrzení Vaší účasti na info@psychoterapeuti.cz

Účast na konferenci bude zařazena do programu postgraduálního vzdělávání pro lékaře, klinické psychology a zdravotní sestry. Účastníci obdrží certifikát s příslušnými kredity.

Vzdělávací akce je pořádána dle Stavovského předpisu ČLK č. 16